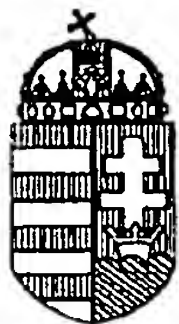




(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: P 95 02911

(22) A bejelentés napja: 1994. 04. 08.

(30) Elsőbbségi adatok:

9307459.9 1993. 04. 08. GB

9318407.5 1993. 09. 06. GB

9321356.9 1993. 10. 15. GB

9326069.3 1993. 12. 21. GB

(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/GB 94/00753

(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 94/24263

(40) A közzététel napja: 1996. 08. 28.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1999. 06. 28.

(11) Lajstromszám:

216 308 B

(51) Int. Cl.⁶

C 12 M 3/00

A 61 M 5/30

A 61 M 5/46

A 61 M 11/06

A 61 M 5/31

B 05 B 7/14

(72) Feltalálók:

Bellhouse, Brian John, Islip, Oxfordshire (GB)

Greenford, John Christopher, Abingdon,

Oxfordshire (GB)

Sarphie, David Francis, Oxford, Oxfordshire (GB)

(73) Szabadalmas:

PowderJect Research Limited, Oxford,
Oxfordshire (GB)

(74) Képviselő:

S. B. G. & K. Budapesti Nemzetközi Szabadalmi
Iroda, Budapest

(54)

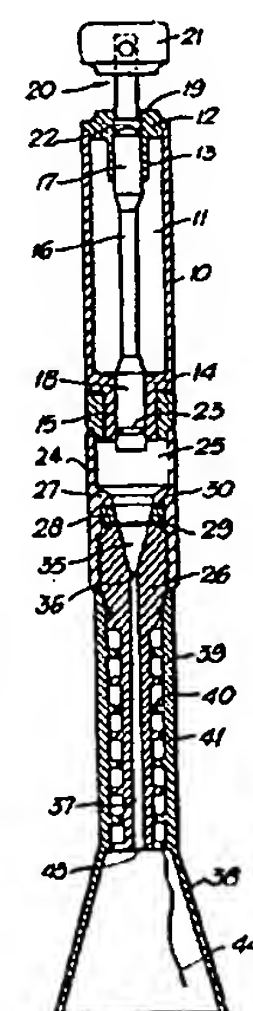
Tű nélküli fecskendő, szemcsék szuperszonikus gázáramlással történő bejuttatására

KIVONAT

A találmány tárgya tű nélküli fecskendő, amely magában foglal egy hosszú, csőszerű fúvókát; egy átszakítható membránt, amely alapállapotban a fúvóka járatát a fúvóka belépőnyílása szomszédságában lezárja; magában foglalja gyógyhatású hatóanyag részecskéit, amely a membrán közelében van elhelyezve; magában foglal egy hajtószerkezetet, amely a membrán belépőoldalán a membrán átszakításához elegendő, és a fúvókában a részecskéket magával ragadó szuperszonikus gázáramlatot keltő gáznyomást hoz létre. A találmány szerinti fecskendő lényege, hogy a gyógyhatású hatóanyag részecskéi por alakú részecskék, amelyek a fúvóka (26) belsejében keresztben elnyúló, két átszakítható diafragma közé vannak helyezve. A fecskendőbe beépített hajtószerkezet magában foglal egy nyomáskamrát (25), és a nyomáskamra (25), membrántól a gázáramlás irányát tekintve, a membrántól feljebb van elhelyezve; és a nyomáskamrán (25) belül van egy nyomásnövelő szerkezetet, amely magában foglal egy túlnyomású gázforrást, például egy gázpatront, amely egy kilépőszelepen keresztül a nyomáskamrával (25) össze van kötve.

A találmányhoz tartozik eljárás a gyógykezelésre, amely eljárás során per transdermalis porított, gyógyhatású hatóanyag szemcséit juttatják be a bőrön keresztül a szervezetbe 100 és 500 μm közötti behatolási mélység-

ben, és a szemcsék méretét 0,1 és 250 μm közötti tartományban, sűrűségét 0,1 és 25 g/cm^3 közötti tartományban, továbbá a részecskék áramlási sebességét pedig 200 és 2500 m/s közötti tartományban választják meg.



1. ábra

A leírás terjedelme 16 oldal (ezen belül 4 lap ábra)

HU 216 308 B

A találmány tárgya tű nélküli fecskendő, amely magában foglal egy hosszú, csőszerű fűvókát; egy átszakítható membránt, amely alapállapotban a fűvóka járatát a fűvóka belépőnyílása szomszédságában lezárja; magában foglalja gyógyhatású hatóanyag részecskéit, amely a membrán közelében van elhelyezve; magában foglal egy hajtószerkezetet, amely a membrán belépőoldalán a membrán átszakításához elegendő és a fűvókában a részecskéket magával ragadó szuperszonikus gázáramlatot keltő gáznyomást hoz létre. A találmányhoz tartozik gyógykezelési eljárás is, amely során a gyógyhatású anyagot a szervezetbe juttatják.

Egy korábbi eredmény meggyőzően demonstrálta nagy sűrűségű hordozórészecskék gyakorlati alkalmazhatóságát növényi sejtek genetikai transzformációjára. A biológiai jellegű eljárás során nagy sűrűségű, például volfrámból vagy aranyból készített mikrolövedékeket genetikai anyaggal bevonnak, és célsejtekbe löknek. A WO-A-92/04439 számú szabadalmi dokumentum szerint a mikrolövedékeket olyan készülékkel lövik be, amelynek fő részei: egy hosszú, csőszerű szerkezet; a csőszerű szerkezet egyik végéhez kapcsolt, túlnyomás alá helyezhető gáztartály; a csőszerű szerkezet két vége között elhelyezett, felgyorsítandó részecskék tárolására és bevezetésére szolgáló szerkezet; és egy membrán, amely a csőszerű szerkezet járatát mindaddig lezárja, amíg a gáztartályból kiengedett gáz meghatározott nyomást el nem érve átszakítja, amikor is a gázáramlat a részecskéket felgyorsítja és a csőszerű szerkezetből ki-sodorja. Amint a korábbi műszaki leírás közlése, a részecskéket alapállapotban egy átszakítható diafragma-n vagy attól egy áramlási irány szerint feljebb lévő helyen lehet tartani valamilyen megoldással, például elektrosztatikusan, és amikor a gázáramlás megindul, a diafragma átszakad. A csőszerű szerkezet járatát lezáró membrán és a részecskéket helyükön tartó diafragma egy és ugyanaz a szerkezeti elem is lehet. A közlött dokumentum szerint egy másik kiviteli alak esetén a részecskéket üreges tűvel is be lehet injektálni a gázáramlatba.

Arra a meglepő felismerésre jutottunk, hogy e korábbi technika megfelelő módosításával nembehatolá-sos technikát lehet kifejleszteni gyógyszer vagy egyéb hatóanyag bejuttatására, amelynek során tű nélküli fecskendővel könnyű, hatóanyag-tartalmú részecskéket lö-vünk kontrollált dózisban az intakt bőrbe.

A találmányunk átfogóan értelmezve tű nélküli fecskendő, amely magában foglal egy hosszú, csőszerű fűvókát; magában foglal egy átszakítható membránt, amely alapállapotban a fűvóka járatát a fűvóka belépőnyílása szomszédságában lezárja; magában foglalja gyógyhatású hatóanyag, különösen porított, gyógyhatású hatóanyag szemcséit, a membrán szomszédságában elhelyezve; magában foglal egy hajtószerkezetet, amely a membrán belépőoldalán a membrán átszakításához elegendő és a fűvókában a részecskéket magával ragadó szuperszonikus gázáramlatot keltő gáznyomást hoz létre.

A találmány szerinti fecskendő felhasználható gyógyszerek, például diabétesz kezelésére használt inzulin rutinszerű bejuttatására, és előnyökkel járhat az alkal-

mazása tömeges oltási kampányok során vagy elhúzódó-an felszabadított gyógyszerek, például fájdalomcsillapítók, fogamzásgátlók bejuttatásakor. Ugyancsak alkalmazható a fecskendő haemofilia, melanoma és hasonló betegségek stabilizáló kezelésekor, amikor hosszú távú genetikai terápiás hatás elérése céljából genetikai anyagot kívánnak élő bőrsejtekbe bejuttatni. A fecskendővel bőrbe, izomba, vérbe, nyirokba és – kisebb műtéti beavatkozással – belső szervek felületébe is be lehet juttatni genetikai anyagot.

Az új fecskendőre épülő, találmány szerinti eljárás csökkenti olyan fertőző és autoimmun betegségek továbbterjedésének veszélyét, amelyek átvitelében jelenleg többek között az injekciós tűk többszöri felhasználása az egyik kockázati tényező. Gyógyszerek folyadék-sugárral történő bejuttatása megsérti a bőrt, vérzést okoz, és a vérben lévő kórokozók útján fertőző betegségek terjedésének megakadályozásában nem jelent előrelépést az injekciós tűhöz képest. A találmány legfontosabb előnyei tehát: nincs tű – kisebb a fájdalom; nincs fertőzésveszély; a gyógyszerek természetes, szilárd formában juttathatók be; gyorsabb és biztonságosabb, mint folyékony halmazállapotú gyógyszerek tűs fecskendővel történő beadása; nem kell eldobni finom tűt (mert nincs).

Előzetes kísérletek megerősítik az elméleti modell helyességét, és megalapozzák az új technika eredményességét, különösen porított gyógyszerek per transdermalis beadását illetően. Az elméleti modell feltételezi, hogy a bőr ellenálló közegként a vízhez meglehetősen hasonló viselkedésű. Vagyis kis értékű Reynolds-számok esetén a közegellenállása Stokes törvényét követi, de nagyobb Reynolds-számoknál a közegellenállási tényező már konstans. Arra, hogy homogén közeg – például a víz – sima felületű gömbbel szemben így viselkedik, B. S. Massey „Folyadékok mechanikája” (Van Nostrand) c. könyvében található bizonyítás. A számítások azt mutatják, hogy el lehet érni megfelelő behatolást – például 100 és 500 μm közötti mélységű bőr alá hatolást – olyan porított, gyógyhatású részecskék alkalmazásával, amelyek kisebbek annál, hogy a bőrsejteket roncsolják, 1 és 8 Mach-szám közötti, előnyösen 1 és 3 Mach-szám közötti sebességű gázáramlat segítségével, amit viszonylag könnyen létre lehet hozni egy átszakítható membrán átszakításával. A behatolási mélység a következő paraméterektől függ: a részecskék mérete, pontosabban – feltételezve, hogy a részecskék nagyjából gömb alakúak – a részecskék névleges átmérője; a részecskék sűrűsége; a részecskék kezdősebessége a bőrbe csapódáskor; a bőr sűrűsége és kinematikai viszkozitása. Attól függően, hogy a részecskéket milyen szövetbe – például felhámra vagy izomszövetbe – akarják bejuttatni, más-más behatolási mélységet kell elérni az optimális kezelés érdekében, és a behatolási mélységet meghatározó paraméterek megválasztása ennek megfelelően történik.

A találmány előnyös tulajdonsága, hogy a behatolási mélység szűk határok között szabályozható, így a hatóanyag pontosan a kívánt locusba adható. Példának okáért per intradermalis aktív hatóanyag esetén 1 mm-

nél kisebbre, per subcutan aktiv hatóanyag esetén 1–2 mm-re, és per intramuscularis aktiv hatóanyag esetén 10 mm-re vagy nagyobbra lehet választani a behatolási mélységet. Magának a hatóanyagnak a kiválasztása ennek figyelembevételével történik. Néhány példa az alkalmazható hatóanyagokra: immunizálóvírusok és -proteinek; analgeticumok (például ibuprofen); hormonok (például humán növekedési hormon); gyógyszerek (például inzulin vagy calcitonin). A hatóanyag beviteléhez nem szükséges hordozóanyagot, töltőanyagot, oldószert vagy egyéb sűrűségmódosító anyagot alkalmazni. Bizonyos esetekben, például ha igen gyors vagy erős hatású gyógyszert tartalmazó részecskéket kell bejuttatni meghatározott méretű részecskék segítségével, bizonyos mennyiségű hordozóanyag jelenléte elképzelhető, de ez a mennyiség még akkor is lényegesen alatta marad a hagyományos gyógyhatású készítmények hordozóanyag-tartalmának; például a hordozóanyag aránya a részecskéknek 75, de gyakran 50 térfogatszázalékánál is kisebb lehet. Például inzulint vagy calcitonint rendszerint per subcutan adnak be. Humán növekedési hormont be lehet adni per subcutan vagy – lényegesen ritkábban – per intramuscularis is. Hepatitis A, meningitis- vagy BCG-immunogéneket per intramuscularis, per subcutan és per intradermalis is be lehet adni.

Első példaként vegyük 10 μm névleges átmérőjű inzulinrészecskék 750 m/s kezdősebességgel történő bőrbe injektálását. Ha feltételezzük, hogy az inzulinrészecskék sűrűsége nagyjából azonos a bőr sűrűségével, vagyis hozzávetőleg 1 g/cm³, és a bőr kinematikai viszkozitása a vízával összemérhetően 10⁻⁶ m²/s, akkor a behatolási mélység (az a mélység, amelyet a bőrbe hatoló szemcse elér a nyugalmi állapotba kerüléséig) mintegy 200 μm . Nagyobb behatolási mélység elérése érdekében meg lehet növelni a részecskék méretét például 20 μm -re, és a kezdősebességet például 1500 m/s-ra; ezekkel a paraméterekkel mintegy 480 μm lesz a behatolási mélység.

A találmány szerinti új technika alkalmazására második példaként ne egy per transdermalis injekciót tekintünk, hanem egy olyan esetet vegyünk, amikor sejtek genetikai transzformációja céljából például DNS-sel bevont volfrám hordozórészecskéket injektálunk kukoricasejtekbe. A részecskék nagyobb sűrűsége miatt hasonló nagyságrendű hatolási mélységet csak úgy lehet elérni, ha kisebb méretű részecskéket alkalmazunk. Ha a DNS-sel bevont részecskék névleges átmérője 1 μm , a sűrűségük 20 g/cm³, és a részecskéket 500 m/s kezdősebességgel kukoricasejtekbe injektáljuk, a behatolási mélység 200 μm lesz.

Az új injekcióbeadási technikát általában olyan részecskékkel lehet megvalósítani, amelyek mérete 0,1 és 250 μm közötti tartományba esik, előnyösen – porított gyógyszer per transdermalis injekciója esetén – 1 és 50 μm tartományba esik, és legelőnyösebben 10 és 20 μm tartományba esik. A részecskék sűrűsége rendszerint 0,1 és 25 g/cm³ tartományba esik, de előnyösen – gyógyszer per transdermalis injekciója esetén – 0,5 és 2,0 g/cm³ tartományba esik, és legelőnyösebben lényegében véve 1 g/cm³ értékű. Az injekció sebessége

200 és 2500 m/s tartományba esik (de akár 3000 m/s, sőt nagyobb is lehet), előnyösen porított gyógyszer per transdermalis injekciója esetén – 500 és 1500 m/s tartományba esik, és legelőnyösebben 750 és 1000 m/s tartományba esik.

A gyógyhatású hatóanyagot rendszerint őrléssel porítják, majd pontos átmérőre szitálják. Egy másik lehetőség az, hogy a részecskék parányi, például maximum 100 μm átmérőjű gömbhéjak, amelyekbe szilárd vagy folyékony gyógyszerek be vannak tokozva. Amennyiben ezeknek a miniatűr kapszuláknak beállítható átteresztőképességük van, akkor ez akár új megoldás is lehet bejuttatott gyógyszerek elhúzódó felszabadítására. A kívánt behatolási mélységet biztosító méretű és tömegű részecskéknek esetenként inert hordozóanyagot is tartalmazniuk kell, különösen akkor, ha a gyógyhatású hatóanyag önmagában rendkívül gyors vagy erős hatású, vagy kicsi a sűrűsége. A hordozóanyag össze lehet keverve a hatóanyaggal, de képezheti a miniatűr kapszula héját is. A szükséges dózis a hatóanyag mennyiségének és koncentrációjának, valamint az egy lövésben lévő részecskék számának a függvénye lesz.

Az új technika használatához alkalmas működési paraméterek megválasztásának egy másik megközelítése a következő lehet. Bevezetve a szemcse impulzusa és torlószevényé hányadosaként számítható impulzussűrűség-mennyiséget, a részecskék méretét, tömegét és kezdősebességét úgy választjuk meg, hogy az impulzussűrűség 2 és 10 kg/sm közötti tartományba, előnyösen 4 és 7 kg/sm közötti tartományba essék. Az impulzussűrűség kézben tartása azért fontos, hogy az injekció beadásakor igazodni tudjunk a szövet tulajdonságaihoz. A fenti első példában, ahol porított inzulint 10 μm nagyságú részecskék formájában 750 m/s sebességgel löttünk be, az impulzussűrűség 5 kg/sm. A második példában, ahol kukoricasejtekbe DNS-sel bevont volfrám hordozórészecskéket injektáltunk, és a részecskék névleges átmérője 1 μm , a kezdősebességük pedig 500 m/s volt, az impulzusűrűség 6,7 kg/sm.

A találmányunkhoz tartozik a találmány szerinti tű nélküli fecskendővel eljárás gyógykezelésre, amely eljárás során per transdermalis porított, gyógyhatású hatóanyag szemcséit juttatjuk be; a kívánt helyre a részecskéket legalább 200 m/s sebességgel, előnyösen 200 és 2500 m/s közötti tartományba eső sebességgel juttatjuk be; túlnyomó részben 0,1 és 250 μm közötti tartományba eső méretű és 0,1 és 25 g/cm³ közötti tartományba eső sűrűségű részecskéket alkalmazunk; gyógyhatású hatóanyagként gyógyszert alkalmazunk, amely a kívánt gyógyhatással rendelkezik; továbbá inert hordozóanyagot, töltőanyagot vagy oldószert nulla vagy csekély térfogatszázalékban tartalmazó hatóanyagot alkalmazunk.

Ami a fecskendő konstrukcióját illeti, a hajtószerkezet magában foglalhat egy nyomáskamrát, a membrántól az áramlási irány szerinti feljebb – és pedig előnyösen a fecskendő nyelében – elhelyezve; és magában foglalhat egy nyomásnövelő szerkezetet, amely biztosítja a nyomáskamrában uralkodó gáznyomás kontrollált növelését; a nyomásnövelő szerkezet magában fog-

lalhat egy túlnyomású gázforrást, amely a nyomáskamrával össze van kötve, példának okáért egy gyorscsatlakozón és egy kilépőszelepen keresztül. Egy másik lehetőség az, hogy a fecskendő öntartó, hordozható fecskendő, amely saját, túlnyomású gázzal feltöltött gáztartállyal rendelkezik; a gáztartály újratölthető is lehet.

Egy praktikusán használható fecskendő jellemző működési paraméterei például a következők: a diafragmákat átszakító túlnyomás 20 és 75 bar közötti tartományba esik, és a nyomáskamra térfogata, amelyben az átszakításhoz szükséges nyomás kialakul, 1 és 5 ml közötti tartományba esik, és a diafragmákat átszakító túlnyomás által létrehozott szuperszonikus lökeshullám sebessége 1 és 8 Mach-szám közötti, előnyösen 1 és 3 Mach-szám közötti tartományban van.

A fűvókából kilépő gáz, illetve részecskék sebessége, és így a behatolási mélység is a membrán átszakítási nyomásának a függvénye, de kísérletek azt mutatták, hogy a sebesség – tranziens jelenségnél szokatlan módon – a fűvóka geometriájától is nagymértékben függ. Ez módot ad arra, hogy a behatolási mélységet a membrán vastagságának a változtatása helyett a fűvóka cseréjével szabályozzuk. A fűvókának a membrántól az áramlás iránya szerint lefelé egy kúposan szűkülő felső szakasza van, amely egy torkolattól kezdve egy hengeres vagy előnyösen egy kúposan bővülő alsó szakaszba megy át. A felső szakasz lehetővé teszi, hogy a hatóanyagot tartalmazó, légmentesen lezárt egységet a fűvókának egy nagyobb keresztmetszetű részén helyezzük el, a szuperszonikus lökeshullám pedig a torkolatnál keletkezzék. Az alsó szakasz bővülésének mértéke számottevően befolyásolja a gáz sebességét, amely ebben a szakaszban expandál és szuperszonikus sebességű, kvázistacionárius áramlásba megy át. A kvázistacionárius áramlás sebességének a növelésével nő a részecskék behatolási mélysége, ami egy alapvetően tranziensnek tekintett jelenség esetén meglepő. A membrán átszakításakor még tranziens jellegű áramlást a bővülő alsó szakasz a fűvóka kilépőszájáig minden jel szerint kisimítja, és így a részecskék rendezetten érik el a célfelületet. A fűvóka bővülő szakaszának további pozitív hatása még, hogy a célfelület eléréséig a részecskék egyenletesen szétterülnek.

Egy kísérletsorozatban, ahol a membrán fölötti gáz hélium volt, és csak a membrán átszakítási nyomását változtattuk, mértük a behatolási mélységet (a célszövet mindig ugyanaz volt). 42, 61 és 100 bar átszakítási nyomás rendre 38, 50 és 70 egység behatolási mélységet eredményezett. Egy összehasonlítás céljából elvégzett hasonló kísérletsorozat során, ahol csak a fűvóka bővülő szakaszának belső geometriáját változtattuk, szintén különböző behatolásokat kaptunk. Azonos hosszúságú és kilépő-átmérőjű, de különböző belső geometriájú három fűvóka segítségével rendre 1, 2 és 3 Mach-szám sebességű, elméletileg kvázistacionárius áramlást hoztunk létre, és rendre 15, 21 és 34 egység behatolási mélységet mértünk.

A részecskék bejuttatására használt gáz fajtája első látásra nem tűnik kritikusnak, és valamilyen olcsó gáz, például hélium, nitrogén vagy szén-dioxid egyaránt megfelelőnek tekinthető. Mindazonáltal a membrán be-

lépőoldala fölötti, membránt átszakító gáznak sterilnek kell lennie, mert ez a gáz is része lesz annak a gázáramlatnak, amely a részecskéket a fűvókán keresztül a beteg bőréhez vagy egyéb célfelülethez szállítja. Ezért célszerű héliumot használni, mert inert, steril héliumot olcsón be lehet szerezni.

Azt is észrevettük, hogy egy további előnye van annak, ha a membrán átszakítására héliumot alkalmazunk. Jogosnak tűnik a feltételezés, hogy a részecskék túlnyomó többsége a gázáramlatnak a felső és alsó, kezdetben a membrán által elválasztott szakasza közötti határretegében halad a cél felé, a határreteg pedig közvetlenül a lökeshullám nyomában halad. Azt tapasztaltuk, hogy minél könnyebb a membrán belépőoldalára ható gáz, annál nagyobb lesz a lökeshullám (és a határreteg) sebessége a fűvókában (a fűvóka geometriája, továbbá a nyomáskülönbség, amely az átszakítás pillanatában a membránra hat, változatlan). Folytatva a gondolatmenetet, ha könnyű gázt alkalmazunk, a kívánt sebességű lökeshullámot kisebb nyomáskülönbséggel is létre lehet hozni, feltéve persze, hogy ez nyomáskülönbség képes átszakítani a membránt. Ezért általában a membrán belépőoldalára vezetett és azt átszakító gáz a levegőnél könnyebb gáz.

A fenti elemzés egy további felismerésre vezetett, nevezetesen hogy a fűvókában a lökeshullám sebessége annál nagyobb lesz, minél könnyebb a fűvókában lévő gáz. Felmerült a gondolat, hogy itt célszerű lenne legalább közepes vákuumot létrehozni, de a gyakorlatban nehéz lenne a vákuumot előállítani és fenntartani. Ezért a membrán átszakításához és a fűvókában kívánt sebességű lökeshullám (és határreteg) előállításához szükséges nyomás további csökkentése érdekében az áramlás iránya szerint a membrántól lefelé, a fűvóka belsejében a levegőnél könnyebb gáz, például hélium van, lényegében véve atmoszferikus nyomáson. A könnyű gázt a fűvóka kilépővégénél elhelyezett, egyszerűen eltávolítható, gázzáró szerkezeti elem tartja benn, például egy eltávolítható dugó vagy sapka, vagy egy letéphető fólia. A záróelemet közvetlenül a fecskendő célfelületre helyezése előtt kell eltávolítani, mert így a könnyű gáznak kevés ideje van arra, hogy a fecskendő elsütése előtt kidiffundáljon a fűvókából.

A fűvóka kilépővégén elhelyezett záróelemnek van még egy előnye: a fűvóka steril marad, így minimális az esélye annak, hogy idegen test kerül belé az alatt az idő alatt, ami például egy steril csomagolásból való kivétele és a fecskendő elsütése között eltelik. Ez azért fontos, mert a gyógyszerészecskéket a beteg bőréhez vagy más célfelülethez szállító gázáramlat elkerülhetetlenül magával ragadná az idegen testeket is.

A „szemcsetárban” a gyógyszerből pontos dózisnyinak kell lennie, és az is követelmény, hogy steril, önállóan kezelhető egység legyen. Mivel a felhasználók valóban abszolút sterilitást várnak el, fel kell tételezni, hogy minimum a csőszerű fűvóka, a szemcsetár és az átszakított membrán maradványai, és esetleg még a nyomáskamrát magában foglaló részegység is eldobható lesz, amit a fecskendő következő használatkor egy légmentesen lezárt, steril csomagolástól elővett újjal

pótolnak. Minden további nélkül az is elképzelhető, hogy az egész szerkezet, beleértve a hajtószerkezetet, a nyomáskamrát, a fűvókát, a membránt és a részecskéket is, egyszeri használatra lesz szánva, amit úgy, ahogy van, használat után eldobnak. Ilyen eldobható szerkezet természetesen a lehető legolcsóbbra lenne gyártva, elsősorban műanyagból. Egy másik lehetőség az, hogy a fecskendő egyszerű módon két részre bontható: egy az áramlás iránya szerinti alsó, eldobható részre, amely legalább a steril fűvókát, a membránt és a részecskéket magában foglalja, és egy, az áramlás iránya szerinti felső részre, amely legalább a hajtószerkezetet magában foglalja. Ilyen konstrukció esetén viszont a túlnyomású gázt tartalmazó gázforrás és a gázforrás-nyomáskamra közötti összeköttetést biztosító szerkezeti rész nem lenne eldobható, hanem viszonylag drága, fémből készített alkatrészek lennének. Mivel ezeknek az alkatrészeknek a hozzáférhető vége és a belső felületeik közlekednek a nyomáskamra belsejével, és ennél fogva a gyógyszer bejuttatásakor a csőszerű fűvóka belsejével, fennáll annak veszélye, hogy az állandó alkatrészekben lerakódó baktériumok és más idegen testek fertőzést okoznak.

Ezért a nyomáskamra belépővége előnyösen egy steril záróelemmel – például egy féligáteresztő membránnal, amely a gázt átereszt, de a baktériumokat kiszűri – le van zárva. Egy másik megoldás az lehet, hogy a nyomáskamra henger alakú, és a steril záróelem egy gázdugattyú. Ekkor a fecskendő el van látva egy gázdugattyút előtoló szerkezettel, amelynek segítségével a gázdugattyú a nyomáskamrában lévő gázt összenyomja. A gázdugattyút előtoló szerkezet lehet egy túlnyomású gázforrás, amely a gázdugattyúnak az áramlás iránya szerinti felső végére hat. A fecskendő így egy öntartó, hordozható fecskendő lehet, amely saját, túlnyomású gázzal feltöltött gáztartállyal rendelkezik, és el van látva egy manuálisan nyitható szeleppel, amely a gázdugattyúra ráengedi a gáznyomást. A gázdugattyút előtoló szerkezet egy másik megoldás esetén magában foglalhat egy felhúzható és manuálisan kioldható nyomórugót.

Gázdugattyú alkalmazásával biztosítani lehet, hogy a nyomáskamrában kezdetben előre meghatározott térfogatú és nyomású gáz legyen, amelynek a nyomását a gázdugattyúnak a hengeres nyomáskamrában való előtolásával (az előtolás lassú!) addig lehet növelni, amíg el nem éri a membrán átszakításához és a részecskék bejuttatásához elegendő értéket. Az út, amit a gázdugattyúnak meg kell tennie ahhoz, hogy a gáznyomás a membrán átszakításához elegendő – úgy 20 és 40 bar közötti – értékre nőjön, csökkenthető, ha a nyomáskamrában lévő hélium vagy egyéb gáz eleve, már a gázdugattyú előtolása előtt az atmoszferikus nyomásnál nagyobb, mondjuk 2 bar túlnyomású. Közvetlenül a membrán átszakadása előtt a membrán a gázdugattyútól elfelé kidomborodik, így a gázdugattyú elülső vége és a membrán között egy holtteret keletkezik. Ez a holtteret előnyösen minimálisra csökkenthető, ha a gázdugattyú elülső vége konvex, és így a membrán centrumát jobban meg tudja közelíteni.

Ha a fecskendő betegellátó intézményekben történő felhasználásra (gyógyszerek beadására) van szánva, kö-

vetelmény, hogy a csőszerű fűvókát, a membránt, a gyógyhatású részecskéket, a hengeres nyomáskamrát, a hajtószerkezetet és a gázdugattyút magában foglaló részegység légmentesen lezár, steril csomagolásban legyen leszállítva, és használat után eldobható legyen. Annál a konstrukciós megoldásnál, ahol a fecskendő eldobható és állandó alkatrészekből áll, a gázdugattyút előtoló szerkezetből – legyen az gázdugattyú mögötti rugó, kettős dugattyú vagy túlnyomású gázforrás – nem tud szennyező anyag továbbjutni, mert a gázdugattyú a gyógyszer bejuttatása közben egy záróelemet képez, amely a gázdugattyú feletti állandó alkatrészeket elválasztja a gázdugattyú alatti eldobható alkatrészek belsejétől.

Természetesen az eldobható részegység a lehető legolcsóbbra gyártandó, elsősorban műanyagból. Mivel a részecskék bejuttatásakor a hengeres nyomáskamrában nagy nyomás alakul ki, a nyomáskamra fala igyekszik kitágulni, és ha ez bekövetkezne, akkor a gáz a gázdugattyú palástja mentén vissza tudna áramolni. Ezért a hengeres nyomáskamra falát célszerű lehet merev, műszaki műanyagból készíteni. Egy másik, lényegesen olcsóbb megoldás az lehet, hogy a hengeres nyomáskamrát működésre előkészített állapotban egy merev ház fogadja be, amelybe a nyomáskamra szorosan illeszkedik. A háznak nem kell eldobhatónak lennie.

Az új fecskendő egy másik alkalmazási területe genetikai transzformáció céljából genetikai anyag bejuttatása élő sejtekbe, laboratóriumi körülmények között. Feltételezve, hogy egy laboratórium viszonylag steril, ez esetben nem okvetlenül szükséges eldobható alkatrészeket steril körülmények között előre összeszerelni. Kielégítő lehet az is, ha a fecskendőt a laboratóriumban szerelik össze különböző alkatrészekből, például egy külön (feltehetőleg eldobható) fűvókából; egy hengeres nyomáskamrából, amely az átszakított membrán pótlása céljából eltávolítható; és egy külön gázdugattyúból, amelyet a hengeres nyomáskamrába kell illeszteni, ha a genetikai anyag szükséges dózisát már ráhelyezték a membránra.

Azok a különböző megoldások, amelyeket a WO-A-92/04 439 számú szabadalmi dokumentumban a részecskéknek a membrán átszakítását megelőző, fecskendőben történő elhelyezésére közzétettek, a találmányunk szerinti fecskendőben akkor alkalmazhatók, ha a részecskék nagyon nagy sűrűségű fémrészecskék és/vagy a részecskék feladata növényi sejtek genetikai transzformációja, amikor is nem kritikus, hogy hány részecske jut célba. Ugyanakkor az ott ismertetett készülék nem alkalmas porított gyógyszerek bejuttatására, mert a gyógyszert tartalmazó részecskék annyira könnyűek, hogy nehéz fixálni a helyzetüket a belövésük időpontjáig; a részecskéket meghatározott dózisban kell bejuttatni; és a sterilitásukat meg kell őrizni egészen a bejuttatásukig. Ezért a porított, gyógyhatású hatóanyag előnyösen két, a fűvóka belsejében keresztben elnyúló, átszakítható diafragma közé van helyezve.

A kitűzött célnak megfelelően, a találmány szerinti tű nélküli fecskendő, amely magában foglal egy hosszú, csőszerű fűvókát; egy átszakítható membránt, amely alapállapotban a fűvóka járatát a fűvóka belépőnyílása

szomszédságában lezárja; magában foglalja gyógyhatású hatóanyag részecskéit, amely a membrán közelében van elhelyezve; magában foglal egy hajtószerkezetet, amely a membrán belépőoldalán a membrán átszakításához elegendő és a fúvókában a részecskéket magával ragadó szuperszonikus gázáramlatot keltő gáznyomást hoz létre, oly módon van kialakítva, hogy a gyógyhatású hatóanyag részecskéi por alakú részecskék, amelyek a fúvóka belsejében keresztben elnyúló két átszakítható diafragma közé vannak helyezve.

A találmány egy további ismérve szerint a hajtószerkezet magában foglal egy nyomáskamrát, és a nyomáskamra, membrántól a gázáramlás irányát tekintve, a membrántól feljebb van elhelyezve; és a nyomáskamrán belül van egy nyomásnövelő szerkezetet. A nyomásnövelő szerkezet pedig magában foglal egy túlnyomású gázforrást, amely egy kilépőszelepen keresztül a nyomáskamrával össze van kötve.

A két diafragma egyike, vagy inkább mindkettő, egyúttal betöltheti a gázáramlat által átszakítandó főmembrán szerepét is. Egy másik megoldás esetén a részecskéket tartalmazó egység az áramlás iránya szerint akár a főmembrán fölött, akár a főmembrán alatt, a fúvóka mentén bárhol, ahol célszerűek látszik, el lehet helyezve.

A membrán és a diafragma vagy diafragmák alkothatnak egy eldobható fecskendőbe vagy a fecskendőnek egy eldobható részegységébe fixen beépített szerelvényt is, vagy pedig a peremeiknél fogva a fúvóka két egymáshoz erősíthető darabja közé lehetnek fogva (a fúvóka két darabja például lehet két egymásba csavarható darab).

A diafragmák előnyösen a peremeik mentén körben közvetlenül egymáshoz vannak erősítve, részecskéket tartalmazó közönséges, légmentesen lezárt tasakot vagy kapszulát képezve, vagy esetleg csak közvetve vannak egymáshoz erősítve, például egy közgyűrű két egymással szemben lévő homlokfelületére történő rádolgozással. A részecskéket tartalmazó, légmentesen lezárt egység mindkét esetben ki lehet alakítva úgy, hogy a peremeiknél fogva a fúvóka két oldhatóan egymásba erősíthető darabja közé be lehessen fogni.

A tasak, kapszula vagy a részecskék egyéb légmentesen lezárt egysége három vagy akár több diafragmával is el lehet látva, amelyek több egymástól elválasztott teret képeznek, amelyekben egyidejűleg injektálandó, különböző, porított, gyógyhatású hatóanyagok vannak. Ez akkor lehet célszerű, ha olyan gyógyszerek keverékét kell bejuttatni, amelyek egymással még száraz állapotban is nemkívánatos reakcióba lépnének. Az egység egy steril, önállóan kezelhető egység lehet, amelyben pontosan a dózisnak megfelelő mennyiségű gyógyszer van. Ha olyan a felépítése, hogy a membrán átszakadásakor maga is átszakad, akkor biztosítani lehet, hogy a gyógyszer megfelelő összetételben és sorrendben jusson be. Az új technikának, amellyel száraz, porított gyógyszereket lehet injekció formájában beadni, egyik rendkívüli előnye az, hogy a segítségével olyan gyógyszerek stabil keveréke is bejuttatható, amelyek nedves keveréke instabil. A találmánynak része porított gyógyszereknek olyan stabil ke-

veréke is, amely a találmány szerinti fecskendőben alkalmazható.

A légmentesen lezárt egységben a gyógyszer meghatározott dózisa van, és fontos, hogy a beteg bőrébe gyakorlatilag a teljes dózis bejusson. Más szavakkal: fontos, hogy az átszakadást követően lényegében véve egyetlen részecske se rekedjen a diafragmák között, a peremeik tájékán. Ezért a két diafragmának legalább az egyike a másiktól elfelé előnyösen ki van domborítva, a két diafragmát egymástól kellően távol tartva ahhoz, hogy a részecskék túlnyomó többsége a diafragmák peremeitől sugárirányban befelé orientálódjon.

A találmánynak része gyógyászati termék is, amely a találmány szerinti új fecskendőnek egy légmentesen lezárt egysége vagy e fecskendőhöz való légmentescen lezárt egység, amely magában foglal két diafragmát, amelyek a peremeik mentén körben közvetlenül vagy közvetve egymáshoz vannak erősítve, és az egységben per transdermalis injekcióhoz való porított, gyógyhatású hatóanyag szemcséi vannak.

Azt lehetne várni, hogy minél közelebb van a fúvóka a beteg bőréhez, annál nagyobb a részecskék behatolási mélysége. Ez igaz ugyan, akkor, ha a fúvókát néhány száz mm távolságról kezdjük közelíteni, de a kísérletek szerint létezik egy maximális mélységet eredményező optimális távolság, és ha a fúvókát tovább közelítjük a bőrhöz, meredeken csökkenni kezd a behatolási mélység. Ennek valószínűleg az az oka, hogy a visszavert lökéshullám interferál a határréteggel.

Ezért kívánatos lehet, hogy a fúvóka kilépővégénél egy távtartó legyen, amely a fúvókát a beteg bőrtől pozitív, 35 mm-nél nem nagyobb, előnyösen 5 és 15 mm tartományba eső távolságra eltartja. Egy további kíváncsi is szól még amellett, hogy a fúvóka és a beteg bőre között távolság legyen tartva: a távolság következtében a fúvókából kilövellő sugár sugárirányban szétterülve expandálni tud, és így a részecskék a beteg bőrének a fúvóka kilépő-keresztmetszeténél sokkal nagyobb területét „szórják meg”. Ha például a fúvóka kilépőnyílása körülbelül 2,5 mm átmérőjű, megfelelően széttartó sugár esetén a részecskék a beteg bőrének körülbelül 20–30 mm átmérőjű felületébe csapódnak be, nagyjából egyenletesen elosztva. Tehát előnyös, ha a távtartó egy olyan nagyságú és alakú, csőszerű köpeny, amely megengedi, hogy működés közben a fúvóka kilépőnyílásából kilövellő, gáz által magával ragadott, hatóanyagot tartalmazó részecskék alkotta sugár a köpeny kilépő – azaz a fecskendő használatakor a beteg bőrének nyomott – végéig eljutva a fúvóka kilépőnyílása keresztmetszetének legalább ötszörösnyi, előnyösen legalább tízszeresnyi területére szétterüljön.

A távtartóval egy hangtompító vagy valamilyen hangelnyelő közeg – például vatta – is társítható. Esetleg már a távtartó perforálása is megfelelő hangtompító hatást biztosít. Mégis előnyösebb lehet, ha a távtartót képező csőszerű köpeny egy perforálatlan köpeny, és a csőszerű fúvóka és egy azt körülvevő hengrcs ház közötti, hengergyűrű alakú térben egy hangtompító van, amelybe a célfelületről a távtartó köpenyen át visszavert lökéshullámok bejutnak. A hangtompító lehet egy

labirintusszerű konstrukció, amelyben a bejutó lökeshullámok kénytelenek zegzugos úton haladni. A labirintust a fűvóka falából sugárirányban kifelé álló és a hengeres házból sugárirányban befelé álló, körgyűrű alakú karimák alkotják, amelyek felváltva kölcsönösen egymás közé nyúlnak; a labirintus végén, a hengeres ház falában legalább egy kilépőnyílás van, amely az atmoszférában vezet. Azt tapasztaltuk, hogy egy ilyen hangtompító figyelemre méltó hatékonysággal csökkenteni az egyébként meglehetősen ijesztő zajt, amely akkor keletkezik, amikor a diafragma átszakad, és a részecskéket a beteg bőrébe belövő lökeshullám elhagyja a fűvókát.

Az alábbiakban egy kísérlet eredményének az ismertetésével támasztjuk alá a találmány szerinti tű nélküli fecskendő praktikus használhatóságát.

Nyolc darab egészséges, him, albinó patkányt (Wistar, átlagos testtömeg 250 g) 0,25 ml Sagatal (pento-barbitál-nátrium, 60 mg/ml) injekcióval narkotizáltunk. Az állatok szőrzetét a hashártya tájékán kereskedelembe forgalmazott szőrtelenítőkrémmel (Immac) eltávolítottuk. Az 1–4. számú állatoknak 0,1 mg bovine inzulint (por alakú, Sigma) adtunk be, az 1. ábra szerinti tű nélküli fecskendőt használva. Az 5. és a 6. számú állatnak 1 mg bovine inzulint (por alakú) adtunk be azonos körülmények között. Az inzulinrészecskék átlagos mérete körülbelül 10 μ m, a bejuttatási sebesség 50 m/s volt. Összehasonlítás végett a 7. és a 8. számú állatnak 0,1 mg inzulint adtunk be 0,9%-os vizes NaCl-oldatban, hagyományos tűs fecskendővel.

Valamennyi kísérleti állattól az injekció beadása előtt (kontroll céljából), majd az injekció beadása után 4 óra elteltével vérmintát vettünk. Mindkét vérvételnél 3 csepp (hozzávetőleg 50 μ l) vért vettünk az állatok farkából, és a vért összekevertük 2 μ l heparinnal, hogy a véralvadást megakadályozzuk. Utána az egyes vérmintákat összekevertük 100 μ l 6%-os perklórsavval, hogy a glükóz metabolizmusát leállítsuk. Végül a mintákat centrifugáltuk, és a felülúszó vércukorszintjét megmérjük.

Az 1–6. számú állatok vércukorszintjére a következő értékeket kaptuk.

Állat sorszáma	Vércukorszint (mM)	
	0 óra	4 óra
1	5,30	2,22
2	5,40	1,29
3	7,22	1,51
4	5,64	2,87
5	5,07	0,91
6	5,36	2,63

A 7–8. számú állatok vércukorszintje az injekció beadása után 1 órával 2,2, illetve 3,3 mM, az injekció beadása után 2 órával pedig 2,0, illetve 2,4 mM volt. Az eredmények tehát egyértelműen azt mutatják, hogy tű nélküli fecskendőt használva is sikerült szignifikáns te-

rápiás hatást eredményező mennyiségű inzulint bejuttatnunk, és az elért terápiás hatás összemérhető a hagyományos tűs fecskendővel beadott injekció terápiás hatásával. A fenti kísérlet 4 órás vérmintáinak vizsgálati eredményét más kísérletek eredményeivel összehasonlítva pedig azt találtuk, hogy a működési nyomás lecsökkentése (65 bar nyomásról 40 bar nyomásra) és a gázáramlattal bevitt „hasznos teher”, vagyis az inzulin mennyiségének lecsökkentése (1,0 mg-ról 0,1 mg-ra) a vércukorszintben nem okoz szignifikáns változásokat. Ennek óriási jelentősége van, három okból is.

a) Ha kisebb a működési nyomás, a betegellátó intézményekben alkalmazandó, majdan tömeggyártással előállított fecskendő végső konstrukciója egyszerűbb felépítésű lehet.

b) Ha kisebb a működési nyomás, kevésbé kell számolni a bőrön mint célfelületen esetleges kedvezőtlen mellékhatásokkal.

c) Az, hogy kevesebb hasznos teher, vagyis gyógyszer is elegendőnek bizonyult, látványosan igazolja, hogy ez a bejuttatási eljárás nagyon hatékony, így ezzel a technikával bevitt hatóanyag úgynevezett biológiai hozzáférhetősége is várhatóan kielégítő lesz.

A találmány szerinti fecskendőt néhány kiviteli példa kapcsán, rajzok alapján ismertetjük közelebbről. A mellékelt rajzokon az

1. ábra egy első kiviteli példa tengelymetszete; a
2. ábra az első kiviteli példa nézetrajza; a
3. ábra az 1. ábra szerinti kiviteli példa „robbantott” ábrája; a
- 4., az 5. és a 6. ábra egy második, egy harmadik és egy negyedik kiviteli példa 1. ábrához hasonló tengelymetszete; a
7. ábra a 6. ábrán bejelölt VII–VII metszősík mentén felvett metszet; végül a
8. ábra a fecskendő ábrák kapcsán ismertetett kiviteli példákban alkalmazott kapszulát ábrázolja tengelyirányban elmeteszve.

A találmány szerinti fecskendő 1–3. ábrákon szemléltetett első kiviteli példája mintegy 18 cm hosszú, és úgy van kialakítva, hogy egy kézzel megmarkolható, és a felső végére helyezett hüvelykujjal működtethető. A fecskendőnek része egy hengeres 10 felső ház, amelynek belseje egy 11 gáztartályt képez. A 10 felső ház felső vége egy 12 záródugóval van lezárva, amely lefelé egy 13 perselyben végződik. A 10 felső ház alsó vége a vele egy darabot alkotó 14 zárófallal van lezárva, amely lefelé egy külső csavarmenettel ellátott 15 perselybe megy át. A 11 gáztartályban egy 16 kettős dugattyú található, amelynek megvastagított végei egy hengeres 17 felső dugattyút és egy hengeres 18 alsó dugattyút képeznek. A 17 felső dugattyú a 13 perselyben, a 18 alsó dugattyú pedig a 15 perselyben mozog. A 16 kettős dugattyú mozgását felülről a 12 záródugó 19 válla határoolja, amelyre a 17 felső dugattyú felütközik. A 16 kettős dugattyú szárának felső végére egy 21 gomb van erősítve, amelynek lefelé nyomásával lehet működésbe hozni a fecskendőt. A 16 kettős dugattyú lökete, vagyis az általa lefelé megtehető út hossza azonos a 21 gomb 1. ábrán bejelölt 20 mozgásterével. Egy 22 O gyűrű a löket

teljes hosszában tömíti a 17 felső dugattyút a 13 perselyben. Egy 23 O gyűrű a 16 kettős dugattyú felső helyzetében tömíti a 18 alsó dugattyút a 15 perselyben, vagyis ekkor a 11 gáztartály tömítve van. Amikor azonban a 16 kettős dugattyút lenyomják, a 23 O gyűrű túlmegy a 15 persely alsó szélén, miáltal a 15 persely és a 18 alsó dugattyú közötti hengeres hézagon keresztül megnyílik egy 11 gáztartályból kivezető út.

A hengeres 10 felső ház aljára rá van csavarva egy hengeres 24 alsó ház, amelynek belseje egy 25 nyomáskamrát képez. A 24 alsó ház alsó végébe be van csavarva egy 26 fűvóka. A 24 alsó ház belső palástján egy gyűrű alakú 27 borda van kiképezve. A 27 borda alja és a 26 fűvóka teteje közé be van szorítva egy injektálandó részecskéket tartalmazó 28 kapszula. A 28 kapszula a 26 fűvókához és a 27 bordához tömítve van egy-egy 29 és 30 O gyűrűvel, amelyek a 26 fűvóka és a 28 kapszula egy-egy hornyában ülnek.

A 8. ábrán látható, hogy a 28 kapszulának része egy 31 gyűrű, amelynek csonka kúp alakú belső palástja egy 32 kamrát képez, és az injektálandó részecskék ebben a 32 kamrában vannak elhelyezve. A 32 kamra teteje például mylaranyagból készített, viszonylag kis szilárdságú 33 diafragmával, míg az alja például szintén mylaranyagból készített, nagyobb szilárdságú 34 diafragmával le van zárva. A 33, 34 diafragmáknak a 31 gyűrű felső és alsó felületéhez való tömítését biztosíthatja a 27 borda és a 26 fűvóka összeszorító ereje, de előnyösebb, ha a 33, 34 diafragmák hőhatással vagy más módon rá vannak dolgozva a 31 gyűrű homlokfelületeire, mert így a 28 kapszula eleve öntartó, légmentesen lezárt egységet alkot. Az alsó 34 diafragma lefelé kidomborodhat (a 8. ábrán pontvonallal jelezve), mert akkor sokkal biztosabb, hogy a 33, 34 diafragmáknak a fecskendő működtetésekor bekövetkező átszakadása után az összes szemcse kisodródik a 32 kamrából. A 31 gyűrű állhat két részből is, amikor is egy köztük lévő harmadik, szintén kis szilárdságú diafragma két egymástól elválasztott térre osztja a 32 kamrát.

A 26 fűvóka járatának van egy kúposan szűkülő (mármint az áramlás irányában szűkülő) 35 felső szakasza, amely egy 36 torkolattól kezdve egy kúposan bővülő 37 alsó szakaszba megy át. A 26 fűvóka 35 felső szakasza mintegy folytatása a 31 gyűrű csonka kúp alakú belső palástjának. A 26 fűvókát egy hengeres 39 hangtompító veszi körül, amely egy lefelé széttartó 38 távtartóban végződik. A 39 hangtompító a fecskendő tengelyébe eső síkban két félre van osztva. A 39 hangtompító mindkét felének felső része felfekszik a 26 fűvóka külső palástjának egy hengeres szakaszára, ahol egy csőfeleken kialakított, gyűrű alakú váll és egy 26 fűvóka testébe mélyített horony egymásba kapcsolódva pozicionálja a két csőfelet. A két csőfél ebben a helyzetben egymáshoz van erősítve, például ragasztással. A 39 hangtompító falából sugárirányban befelé nagyobb számú 40 karima áll ki, tengelyirányban egymástól közel egyenlő távokra. A 26 fűvóka falából sugárirányban kifelé szintén kiáll nagyobb számú 41 karima, tengelyirányban rendre két-két szomszédos 40 karima közötti felezőtávolságban. A 41 karimák átmérője valamivel nagyobb, mint a 40 karimák átmérője.

A 39 hangtompító felső vége közelében egy sor 42 kilépőnyílás van, körben a csőfalban.

A 10 felső ház terveink szerint többször is felhasználható lesz, és fémről vagy műanyagból fog készülni. Ugyanakkor a 10 felső ház aljába csavart szerkezeti részeket elsősorban műanyagból kívánjuk gyártani, és egyszeri használatra szánjuk (eldobható). Egy másik kiviteli alak esetén a fecskendő teljesen műanyagból fog készülni, steril csomagolásban lesz forgalmazva, és egyszeri használat után el lehet majd dobni.

A 10 felső házban lévő 11 gáztartályt a felhasználásra előkészítése során túlnyomású gázzal, például héliummal feltöltik. Ez úgy történik, hogy a 15 perselyre rácsavarnak egy tápvezeték, majd a 16 kettős dugattyút a 21 gomb segítségével letolják. Ezáltal a 18 alsó dugattyú körüli hengeres rés megnyílik, és a beáramló gáz feltölti a 11 gáztartályt. Amikor a 21 gombot elengedik, a töltőgáznak a 18 alsó dugattyú fenekére gyakorolt nyomása következtében a 16 kettős dugattyú visszamegy alaphelyzetébe, és a 11 gáztartály ismét tömített állapotba kerül.

A fecskendő fennmaradó része általában légmentesen lezárt, steril csomagolásban lesz forgalmazva, mégpedig úgy, hogy a 28 kapszula is már be van helyezve, és a 26 fűvóka járata könnyű gázzal, például héliummal lényegében véve atmoszferikus nyomásra fel van töltve. A gázt a 26 fűvóka alsó homlokfelületére ragasztott 43 fólia tartja benn; a 43 fóliát egy 44 fül segítségével le lehet tépni. A fecskendőnek ezt a részegységét a 10 felső házba be kell csavarni.

Az injekció beadása úgy történik, hogy a 38 távtartó szélesebb végét a beteg bőrének nyomják, majd a 44 fül segítségével letépi a 43 fóliát, és utána megnyomják a 21 gombot. A 11 gáztartályból átáramló gáz előbb-utóbb akkora nyomást hoz létre a 25 nyomáskamrában, amely a 33, 34 diafragmákat át tudja szakítani, és a gáz a 26 fűvókában továbbhaladhat, miközben a magával ragadott részecskéket belövi a beteg bőrébe. A beteg bőréről visszaverődő lökéshullámok a 26 fűvóka és az azt körülvevő 39 hangtompító közötti labirintusjáratba kerülnek, ahol a 40, 41 karimák közötti zezugos úton végighaladnak, és végül a 42 kilépőnyílásokon elhagyják a fecskendőt. Ez a megoldás jelentősen csillapítja a „gázrobbanás” okozta zajt.

Bár a 11 gáztartályba egyszerre akár öt-tíz injekcióra elegendő gázt is be lehetne tölteni, a fecskendő jelenlegi prototípusával csak egyetlen injekció adható be, és utána ismét fel kell tölteni a 11 gáztartályt. A várható gyakorlat az lesz, hogy az injekció után minimum a 10 felső ház aljába becsavart, eldobható részegységet eldobják. Ugyanakkor bizonyos körülmények között elképzelhető, hogy egy újabb injekció beadása előtt a 24 alsó házból kicsavarják a 26 fűvókát, és egy új 28 kapszulát helyeznek a fecskendőbe. Amennyiben a 11 gáztartály több injekcióra elegendő gáz tárolására alkalmasan lesz kialakítva, akkor a 16 kettős dugattyú rugóval előnyösen elő lehet majd feszítve felfelé, és így a 16 kettős dugattyú a 11 gáztartály alját azonnal lezárja, mielőtt elengedjük a 21 gombot a fecskendő „elsütése” után.

A 4. ábrán egy módosított kiviteli alak látható. Itt a hengeres 10 felső ház felülről nyitott, az alsó vége pedig egy 45 közdarabhoz van rögzítve. A hengeres 24 alsó ház ebbe a 45 közdarabba van becsavarva. A 45 közdarabban egy 46 O gyűrűvel ellátott fészék van kialakítva, amely egy fémből készült 48 gázpatron 47 nyakát tömítve tartja. A 48 gázpatron magában a 10 felső házban lazán helyezkedik el, és túlnyomású gázzal, például héliummal fel van töltve. A 45 közdarab fenekéből felfelé kiáll egy 49 kiemelkedés, amelyben egy 50 járat van, ami átvezet a 25 nyomáskamrába. A 10 felső ház két oldalán egy-egy hosszirányú 51 tartókar van, amelyek az alsó végüknél egy 52 csap körül, a felső végüknél pedig egy 53 csap körül el tudnak fordulni. Az 52 csap a 10 felső házhoz képest fogja meg az 51 tartókarokat, míg az 53 csappal egy 54 szögemelő karhoz vannak kapcsolva az 51 tartókarok. Az 54 szögemelő kar el van látva egy 55 emelőbütyökkel, amely a 48 gázpatron tetején lévő mélyedésben ül. A 48 gázpatron 47 nyakában egy rugóval előfeszített szelep van, amelyet a 45 közdarabból kiálló 49 kiemelkedés nyit, ha a 48 gázpatront az 54 szögemelő kar óramutató járásával megegyező irányú elfordításával mélyebben betolják a 45 közdarab fészékébe (az iránymegadás az 54 szögemelő kar 4. ábra szerinti helyzetére érvényes).

Bár a 25 nyomáskamra alatti szerkezeti részeket a 4. ábrán csak vázlatosan jeleztük, felépítésükben megegyezhetnek az 1–3. ábrák kapcsán ismertetett kiviteli alakokkal, vagyis magukba foglalhatnak távtartót, hangtompítót, gázzáró fóliát stb. is. A fecskendő működésében is hasonló az első kiviteli alakhoz, annyi kis eltéréssel, hogy az injekció beadásakor a 25 nyomáskamra nyomás alá helyezése úgy történik, hogy a 25 nyomáskamrába a 48 gázpatronból engednek gázt az 54 szögemelő kar működtetésével. Ennél a kiviteli alaknál is vagy a teljes fecskendőt, vagy annak csak bizonyos részeit dobják el egyszeri használat után.

A fecskendő első két kiviteli példája esetén a 24 alsó házban el lehet helyezve egy féligáteresztő membrán, amely kiszűri a hajtógázban lévő baktériumokat és egyéb idegen testeket. A szűrőmembránt a pereménél fogva lehet a 24 alsó ház belsejében rögzíteni, például olyan módon, hogy a 24 alsó ház két egymásba csavarható darabból áll, és a membrán közéjük van helyezve úgy, hogy a 24 alsó ház 28 kapszula felé vezető teljes keresztmetszetét kitölti.

Az 5. ábrán az első kiviteli példának egy további módosított alakja látható. Az ábrán ugyan nincs feltüntetve, de az első kiviteli alakhoz hasonlóan ez az alak is rendelkezhet távtartóval, hangtompítóval és gázzáró fóliával. Lényeges különbség viszont, hogy a 24 alsó ház hosszabb, és egy 56 gázdugattyú van benne, amely a 24 alsó ház falához egy 57 O gyűrűvel tömítve van. Felfelé a 24 alsó ház 58 válla határolja az 56 gázdugattyú helyzetét. A 25 nyomáskamra ebben az esetben előre fel van töltve gázzal, például héliummal, mégpedig az atmoszférikus nyomásnál nagyobb, például 2–4 bar, vagy akár 10 bar túlnyomásra.

Az injekció beadásakor a 21 gombot megnyomva kicsit lejjebb tolják az 56 gázdugattyút a 24 alsó ház-

ban, amire a 11 gáztartályból a 24 alsó ház 56 gázdugattyú mögötti terébe gáz áramlik, amely az 56 gázdugattyút tovább tolja lefelé a 24 alsó házban egészen addig, amíg az 56 gázdugattyú és a 28 kapszula közötti térben uralkodó nyomás el nem éri a 28 kapszula diafragmáinak átszakításához szükséges értéket. Ennél a kiviteli alaknál azt tervezzük, hogy használat után a 24 alsó házat az 56 gázdugattyúval együtt kicsavarják a 10 felső házból, és eldobják.

A 6. és a 7. ábrán szemléltetett kiviteli példa esetén az eldobható szerkezeti részek megegyeznek az 5. ábra kapcsán szemléltetett fecskendővel, kivéve, hogy az 56 gázdugattyú alakja kissé más, és egy 59 tűszelep van benne, amelyen keresztül a 25 nyomáskamrát előre fel lehet tölteni atmoszférikus nyomásnál nagyobb nyomású gázzal. A fecskendő 10 felső házában ebben az esetben olyan 60 dugattyú mozog, amelynek a csőszerűen kialakított 61 alsó vége az 59 tűszelepet körülvéve ráül az 56 gázdugattyúra. A 60 dugattyút spirálrugó típusú, egymásban lévő 62 nyomórugók ereje ellenében alaphelyzetben, vagyis felső helyzetben tartja egy kulcslyuk alakú nyílással ellátott 63 reteszlap. A 63 reteszlap a 10 felső ház felső végébe a hossz tengelyre merőlegesen elcsúsztathatóan van beépítve, és alaphelyzetben egy 64 dugattyúszár felső végében kialakított, gyűrű alakú horonnyal kapcsolódik. A 64 dugattyúszár gyakorlatilag meghosszabbítása a 60 dugattyúnak, amelynek a 65 fejrészébe be van csavarva. A 62 nyomórugók a 10 felső házban lévő 66 persely egy-egy válla és a 60 dugattyú 65 fejrésze között működnek. A 63 reteszlapot egy 67 ravasz segítségével a saját síkjában ki lehet csúsztatni a 64 dugattyúszár homyából.

Amikor az elmondottaknak megfelelően a fecskendő alsó végén lévő távtartót nekinyomják a beteg bőrének, a fecskendő alaphelyzetben van, vagyis a 60 dugattyút a 63 reteszlap felhúzott állapotban tartja, és az 56 gázdugattyú a 25 nyomáskamra felső végében van. A 67 ravasz megnyomásakor megszűnik a 64 dugattyúszár és egyszersmind a 60 dugattyú reteszélése, így utóbbi elkezd az 56 gázdugattyút lefelé nyomni egészen addig, amíg a 25 nyomáskamrában lévő nyomás el nem éri a 28 kapszula diafragmáinak átszakításához szükséges értéket.

Valamennyi ismertetett kiviteli alak esetén a 26 fűvókában lévő járat geometriai méreteinek és a 38 távtartó geometriai méreteinek meghatározó jelentősége van. Például egy 2 Mach-szám névleges sebességű 26 fűvóka jellemző méretei a következők. A 26 fűvóka járatának kúposan szűkülő 35 felső szakasza 10 mm hosszú, és az átmérője 6 mm-ről 1,5 mm-re csökken a 36 torkolatig. A járat kúposan bővülő 37 alsó szakasza 50 mm hosszú, és az átmérője a 36 torkolattól a kilépőnyílásáig 5 mm-es szakaszonként mérve a következőképp változik: 1,74–1,95–2,03–2,10–2,16–2,19–2,20–2,21–2,22 és 2,23 mm. A távtartó hossza 30 mm, és az átmérője az áramlás irányban 12 mm-ről 30 mm-re nő.

Az 5–7. ábrák szerinti két kiviteli alakot laboratóriumi alkalmazásra kissé módosítani lehet. A 24 alsó ház falában ki lehet alakítani egy belépőnyílást, amelyhez egy gázforrást, például héliumforrást csatlakoztatva a

25 nyomáskamrát időről időre újra fel lehet tölteni a 2–4 bar kezdeti nyomásra. Ebben az esetben az alsó szerkezeti részeknek nem kell okvetlenül eldobhatónak lenniük, és nem szükséges őket komplett részegységgé sem előszerelni. A 10 felső ház így merev konstrukció is lehet, amelyet helyhez kötve rögzítenek. A szemcsés anyag lehet a 33, 34 diafragmákkal légmentesen lezárt, és a 24 alsó ház és a 26 fűvóka közé helyezett 28 kapszulában is, de laboratóriumi körülmények között egyetlen ott elhelyezett membrán is kielégítő megoldás lehet, amelyre a szemcsés anyagot a 24 alsó ház teteje felől adagolják. Csak ezt követően helyezik be az 56 gázdugattyút a 24 alsó ház felső részébe, és növelik meg a nyomást a 25 nyomáskamra falában kialakított belépőnyíláson keresztül. Az 56 gázdugattyút itt is a ráengedett hajtógáz tolja le.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Tü nélküli fecskendő, amely magában foglal egy hosszú, csőszerű fűvókát; egy átszakítható membránt, amely alapállapotban a fűvóka járatát a fűvóka belépőnyílása szomszédságában lezárja; magában foglalja gyógyhatású hatóanyag részecskéit, amely a membrán közelében van elhelyezve; magában foglal egy hajtószerkezetet, amely a membrán belépőoldalán a membrán átszakításához elegendő és a fűvókában a részecskéket magával ragadó szuperszonikus gázáramlatot keltő gáznyomást hoz létre, *azzal jellemezve*, hogy a gyógyhatású hatóanyag részecskéi por alakú részecskék, amelyek a fűvóka (26) belsejében keresztben elnyúló, legalább két átszakítható diafragma (33, 34) közé vannak helyezve. (Elsőbbsége: 1993. 04. 08.)

2. Az 1. igénypont szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy a hajtószerkezet magában foglal egy nyomáskamrát (25), és a nyomáskamra (25) membrántól a gázáramlás irányát tekintve, a membrántól feljebb van elhelyezve; és a nyomáskamrán (25) belül van egy nyomásnövelő szerkezet.

(Elsőbbsége: 1993. 04. 08.)

3. A 2. igénypont szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy a nyomásnövelő szerkezet magában foglal egy túlnyomású gázforrást, amely egy kilépőszelepen keresztül a nyomáskamrával (25) össze van kötve.

(Elsőbbsége: 1993. 04. 08.)

4. A 3. igénypont szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy zárt, hordozható fecskendő, amely saját, túlnyomású gázzal feltöltött gáztartállyal (11) rendelkezik. (Elsőbbsége: 1993. 04. 08.)

5. A 2–4. igénypontok bármelyike szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy a nyomáskamra (25) belépővége steril záróelemmel le van zárva.

(Elsőbbsége: 1993. 04. 08.)

6. Az 5. igénypont szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy a steril záróelem egy szimpermeábilis membrán. (Elsőbbsége: 1993. 09. 06.)

7. A 6. igénypont szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy a nyomáskamra (25) henger alakú; a steril záróelem egy gázdugattyú (56); és a fecskendő pedig el

van látva egy gázdugattyút (56) előtoló szerkezettel. (Elsőbbsége: 1993. 09. 06.)

8. A 7. igénypont szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy a gázdugattyút (56) előtoló szerkezet egy túlnyomású gáztartály (11), amely gáztartály (11) a gázdugattyúnak (56) az áramlás iránya szerinti felső végére ható felső házban (10) van elhelyezve. (Elsőbbsége: 1993. 09. 06.)

9. A 8. igénypont szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy a hordozható fecskendő egy saját, túlnyomású gázzal feltöltött gáztartállyal (11) rendelkezik; és el van látva egy manuálisan nyitható szeleppel. (Elsőbbsége: 1993. 09. 06.)

10. A 7. igénypont szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy a gázdugattyút (56) előtoló szerkezet magában foglal egy felhúzható és manuálisan kioldható nyomórugót (62). (Elsőbbsége: 1993. 09. 06.)

11. A 7–10. igénypontok bármelyike szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy a nyomáskamrában (25) lévő gáz nyomása a gázdugattyú (56) előtolása előtti alapállapotban az atmoszferikus nyomásnál nagyobb. (Elsőbbsége: 1993. 09. 06.)

12. A 7–11. igénypontok bármelyike szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy a gázdugattyú (56) elülső vége konvex. (Elsőbbsége: 1993. 09. 06.)

13. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy hajtószerkezet magában foglal egy kilépőnyílással ellátott és túlnyomású gázzal feltöltött gázpatront (46); a gázpatron (46) kilépőnyílása egy rugóval előfeszített szeleppel le van zárva, ami egy fecskendőben lévő kiemelkedéssel (49) kapcsolódik; a gázpatron (46) a kiemelkedés (49) irányába lejjebb tolható, ahol a szelep a kiemelkedés (49) elmozdulása útján nyitott állapotba kerül, és a gázpatronból (46) gázt enged ki. (Elsőbbsége: 1993. 04. 08.)

14. Az 1–13. igénypontok bármelyike szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy a membrán belépőoldalára vezetett és azt átszakító gáz a levegőnél könnyebb gáz. (Elsőbbsége: 1993. 09. 06.)

15. Az 1–14. igénypontok bármelyike szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy a diafragmákból (33, 34) három van, ahol a szomszédos diafragmák (33, 34) egymástól elválasztott tereket képeznek különböző típusú részecskék számára. (Elsőbbsége: 1993. 09. 06.)

16. Az 1–15. igénypontok bármelyike szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy az átszakítható membránt az átszakítható diafragmák (33, 34) alkotják. (Elsőbbsége: 1993. 09. 06.)

17. Az 1–16. igénypontok bármelyike szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy a diafragmák (33, 34) a peremeik mentén egy gyűrűt (31) közrefogva, körben egymáshoz vannak erősítve úgy, hogy egy, a részecskéket (32) tartalmazó lezárt tasakot vagy kapszulát (28) képeznek. (Elsőbbsége: 1993. 09. 06.)

18. Az 1–17. igénypontok bármelyike szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy a két diafragmának (33, 34) legalább az egyike a másiktól kifelé van domborítva, a két diafragmát (33, 34) egymástól kellően távol tartva ahhoz, hogy a részecskék (32) túlnyomó többsége

a diafragmák (33, 34) peremeitől sugárirányban befelé van elrendezve. (Elsőbbsége: 1993. 09. 06.)

19. Az 1–18. igénypontok bármelyike szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy az áramlás iránya szerint a membrántól lefelé, a fűvóka (26) belsejében a levegőnél könnyebb gáz van, kevésbé atmoszferikus nyomás alatt; és a könnyű gázt a fűvóka (26) kilépővégénél elhelyezett, egyszerűen eltávolítható, gázzáró szerkezeti elem tartja benn. (Elsőbbsége: 1993. 09. 06.)

20. A 19. igénypont szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy a gázzáró szerkezeti elem dugó vagy sapka. (Elsőbbsége: 1993. 09. 06.)

21. A 19. igénypont szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy a gázzáró szerkezeti elem egy letéphető fólia (43). (Elsőbbsége: 1993. 10. 15.)

22. A 19–21. igénypontok bármelyike szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy a fűvókában (26) lévő gáz hélium. (Elsőbbsége: 1993. 10. 15.)

23. Az 1–22. igénypontok bármelyike szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy fűvókának (26) a membrántól az áramlás iránya szerint lefelé egy kúposan szűkülő felső szakasza (35) és egy kúposan bővülő szakasza, vagy pedig egy kúposan szűkülő felső szakasza (35) és egy hengeres alsó szakasza (37) van. (Elsőbbsége: 1993. 10. 15.)

24. Az 1–23. igénypontok bármelyike szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy a fűvóka (26) kilépővégénél egy távtartó (38) van. (Elsőbbsége: 1993. 10. 15.)

25. A 24. igénypont szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy a távtartóval (38) meghatározott távolság legfeljebb 35 mm. (Elsőbbsége: 1993. 10. 15.)

26. A 25. igénypont szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy a távolság 5 és 15 mm közötti tartományba esik. (Elsőbbsége: 1993. 10. 15.)

27. A 24–26. igénypontok bármelyike szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy a távtartó (38) egy olyan nagyságú és alakú, csőszerű köpeny, amely a fűvóka (26) kilépőnyílásából (42) kilövellő, gáz által magával ragadott részecskék (32) alkotta kilépőkúp alapköre a fűvóka (26) kilépőnyílása (42) keresztmetszetének legalább ötszöröse. (Elsőbbsége: 1993. 12. 21.)

28. A 24–26. igénypontok bármelyike szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy a távtartó (38) egy csőszerű, perforálatlan köpeny; és a csőszerű fűvóka és egy azt körülvevő hengeres ház közötti, hengergyűrű alakú térben egy hangtompító (39) van, amelybe a célfelület-

ről a távtartó (38) köpenyen át visszaverődő lökéshullámok bejutnak. (Elsőbbsége: 1993. 10. 15.)

29. Az 1–28. igénypontok bármelyike szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy két részre bontható: egy, az áramlás iránya szerinti alsó, eldobható részre, amely legalább a fűvókát (26), a diafragmákat (33, 34) és a részecskéket magában foglalja, és egy, a hajtószerkezetet magában foglaló, az áramlás iránya szerinti felső részre. (Elsőbbsége: 1993. 12. 21.)

30. A 29. igénypont szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy az eldobható rész a nyomáskamrát (25) és a steril záróelemet is magában foglalja. (Elsőbbsége: 1993. 09. 06.)

31. A 29. vagy a 30. igénypont szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy az áramlás iránya szerinti alsó, eldobható része a felső résszel való egyesítésig steril csomagolásban van. (Elsőbbsége: 1993. 12. 21.)

32. Az 1–30. igénypontok bármelyike szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy a részecskék (32) áramlási sebessége a fűvókán (26) keresztül 200 és 2500 m/s közötti tartományban van, a részecskék (32) mérete túlnyomó részben 0,1 és 250 μm közötti tartományba esik; és a részecskék (32) sűrűsége pedig 0,1 és 25 g/cm³ közötti tartományba esik. (Elsőbbsége: 1993. 10. 15.)

33. A 32. igénypont szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy a részecskék (32) áramlási sebessége 500 és 1500 m/s közötti tartományba esik. (Elsőbbsége: 1993. 10. 15.)

34. A 33. igénypont szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy a részecskék (32) áramlási sebessége 750 és 1000 m/s közötti tartományba esik. (Elsőbbsége: 1993. 10. 15.)

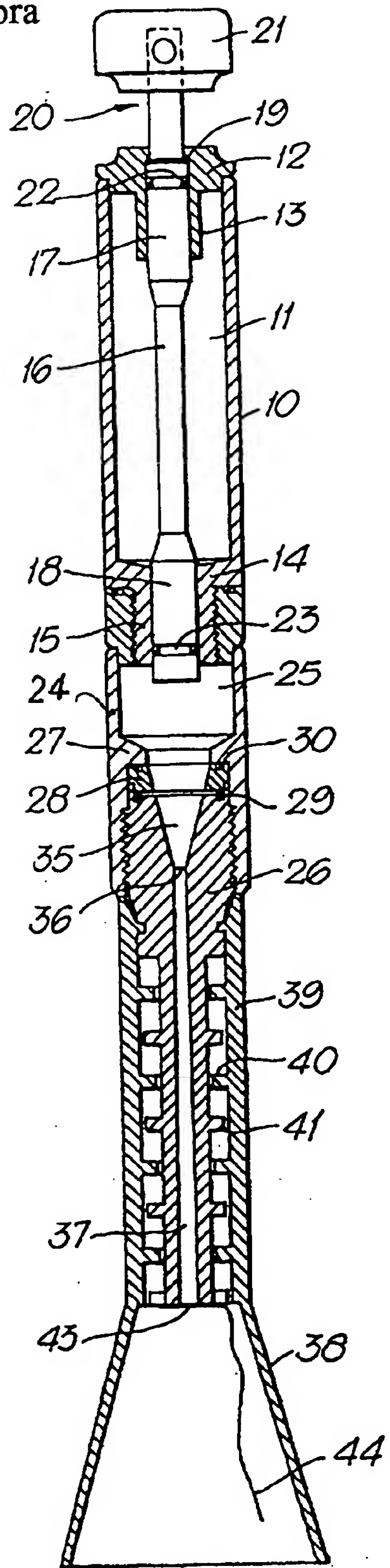
35. A 32–34. igénypontok bármelyike szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy a részecskék (32) mérete 1 és 50 μm közötti tartományba esik. (Elsőbbsége: 1993. 12. 21.)

36. A 35. igénypont szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy a részecskék (32) mérete legalább 10 μm . (Elsőbbsége: 1993. 12. 21.)

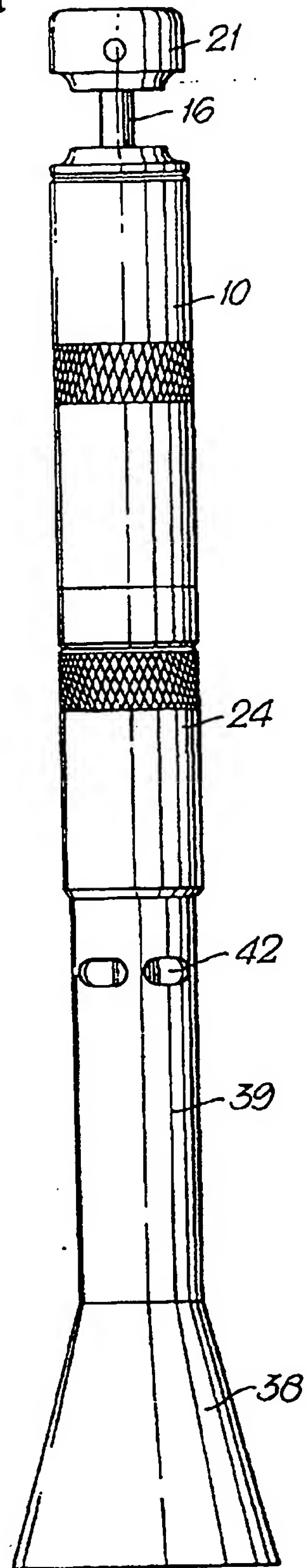
37. A 36. igénypont szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy a részecskék (32) mérete 10 és 20 μm közötti tartományba esik. (Elsőbbsége: 1993. 12. 21.)

38. A 32–37. igénypontok bármelyike szerinti fecskendő, *azzal jellemezve*, hogy a részecskék (32) sűrűsége 0,5 és 2,0 g/cm³ közötti tartományba esik. (Elsőbbsége: 1993. 12. 21.)

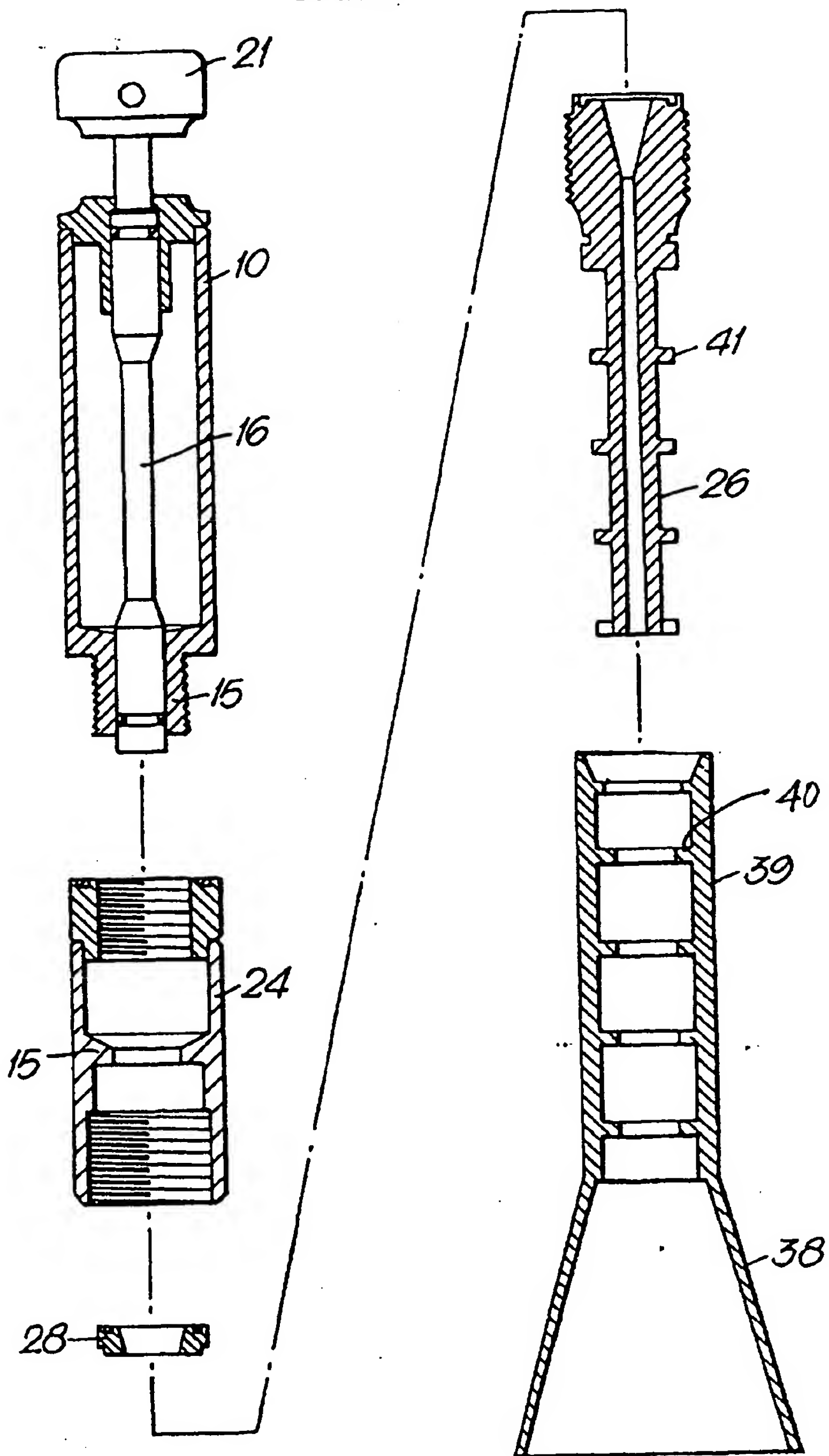
1. ábra



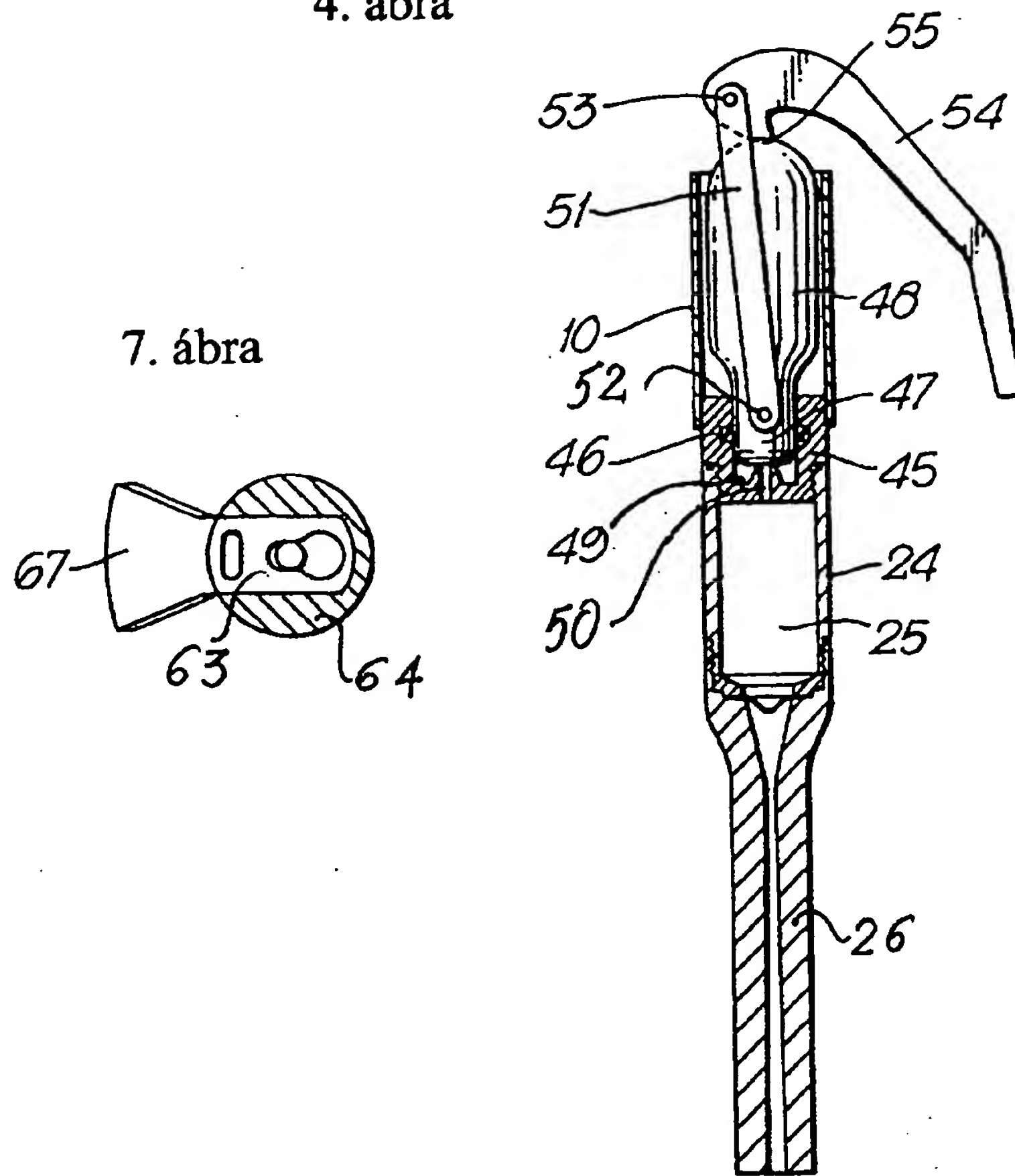
2. ábra



3. ábra



4. ábra



8. ábra

